



Riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado renal

J. M. Campistol

Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

El trasplante renal ha experimentado en los últimos años un espectacular avance, constituyéndose como la mejor alternativa terapéutica en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal, mejorando de manera significativa la calidad y las expectativas de vida del enfermo renal respecto al tratamiento sustitutivo con diálisis. En los últimos años hemos asistido a un descenso marcado en la incidencia de rechazo agudo en el postrasplante inmediato, coincidiendo con la introducción de los nuevos fármacos inmunosupresores, tacrólimus, mofetil micofenolato, y más recientemente rapamicina. Actualmente la incidencia de rechazo agudo en el postrasplante inmediato suele ser inferior al 15% en la mayoría de unidades de trasplante renal de nuestro país, sin incrementar de manera significativa la incidencia de infecciones oportunistas. A pesar de esta notable mejoría en los resultados del trasplante renal a corto plazo, los resultados a largo plazo no han mejorado en la misma proporción, siendo las curvas de supervivencia del injerto y la vida media del injerto renal, prácticamente idénticas a las existentes hace más de 10 años^{1,2}. Existen dos factores que podrían justificar esta no mejoría de los resultados del trasplante renal a largo plazo, la muerte del paciente con injerto funcional, especialmente de origen cardiovascular, y el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto. Además, existiría una estrecha relación patogenética entre estos dos procesos patológicos, compartiendo muchos de los factores etiopatogénicos y existiendo una relación de potenciación mutua. La muerte con injerto funcional se ha constituido como la segunda causa de pérdida del injerto renal, sólo por detrás de la nefropatía crónica del injerto (fig. 1). Los factores de riesgo cardiovascular tienen un papel esen-

cial en la mortalidad a largo plazo del trasplantado renal y en el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto, que representa en muchos casos el envejecimiento precoz del injerto renal, debido al efecto lesivo de los factores de riesgo cardiovascular sobre un injerto renal lesionado previamente por los episodios de rechazo agudo o el efecto nefrotóxico de los fármacos inmunosupresores. La mortalidad cardiovascular se ha constituido en los últimos años como la primera causa de muerte del trasplantado renal, por delante de las infecciones y de los procesos neoplásicos¹. El incremento en la incidencia de mortalidad cardiovascular ha sido muy marcado en los últimos años, existiendo tres razones fundamentales para justificarlo: 1) un profundo cambio demográfico en las características del donante y del receptor renal; 2) un descenso muy significativo en la mortalidad en el postrasplante inmediato, y 3) una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el postrasplante renal a largo plazo.

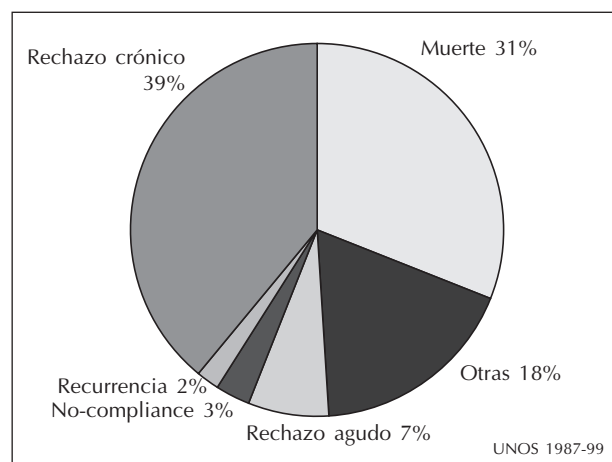


Fig. 1.—Causa de pérdida del injerto renal después del primer año de trasplante. La muerte con injerto funcional representa la segunda causa, sólo por detrás del rechazo crónico (datos de la UNOS).

Correspondencia: Dr. Josep M. Campistol
Unidad de Trasplante Renal
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona
E-mail: jmcampis@clinic.ub.es

FACTORES DEMOGRÁFICOS

En los últimos años hemos asistido a un profundo cambio demográfico en las características del donante y receptor de un injerto renal, y este cambio ha influido de manera decisiva en la incidencia y prevalencia de enfermedad cardiovascular^{1,3}. Coincidiendo con el envejecimiento progresivo de la población general en todos los países occidentales, se ha observado un cambio más acusado en la población de diálisis y sometida a un trasplante renal. Los motivos fundamentales han sido un cambio profundo en la etiología de la insuficiencia renal crónica terminal, con un marcado descenso de las enfermedades glomerulares y autoinmunes, y la eclosión de la diabetes y la enfermedad vascular renal como principales causas de insuficiencia renal crónica terminal. Este cambio en el perfil etiológico de la insuficiencia renal crónica condiciona un envejecimiento progresivo de los enfermos renales, siendo actualmente la edad media de entrada en diálisis en nuestro país de 67 años⁴. Secundariamente ha aumentado la edad media de los pacientes sometidos a trasplante renal, siendo actualmente de 50 años cuando hace 10 años era de 40 años. Actualmente, más de un 35% de los trasplantados renales tienen más de 55 años, y un 10% más de 65 años. El cambio en el perfil demográfico del paciente renal, junto con el cambio en la etiología de la insuficiencia renal crónica terminal han sido factores decisivos en el aumento de mortalidad cardiovascular después del trasplante renal.

Otro factor importante para justificar la mortalidad cardiovascular después del trasplante renal, ha sido el aumento progresivo en la edad de los donantes de órganos. Desde la introducción de la ley de protección vial en 1991 (casco en los motoristas y cinturón de seguridad en los vehículos) hemos asistido a un cambio radical en las características de los donantes de órganos. En los años 80 e inicios de los 90, la causa principal de muerte cerebral en el donante de órganos era el traumatismo craneoencefálico por accidente de circulación (coche/moto), siendo la mayoría de donantes jóvenes con una edad media de 25 años. Actualmente, la edad media de los donantes de órganos es de 50 años, y en la mayoría de donantes la causa de muerte cerebral es por accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, en muchos casos en el contexto de patologías de base, como hipertensión arterial y/o diabetes mellitus⁴. El aumento en la edad de los donantes de órganos está influyendo negativamente en la evolución de los trasplantes renales, no únicamente en relación con la función renal y la supervivencia del injerto, sino también en el aumento de mortali-

dad cardiovascular. Datos del Registro Catalán de Enfermos Renales ponen de manifiesto la influencia negativa de la edad del donante en la mortalidad cardiovascular, tanto en receptores jóvenes como en receptores de edad avanzada (fig. 2)⁴. Probablemente, los injertos renales procedentes de donantes de edad avanzada condicionan una mayor incidencia de hipertensión arterial y en muchos casos no consiguen una correcta recuperación de la función renal quedando el paciente con un cierto grado de insuficiencia renal. La presencia de cifras elevadas de creatinina plasmática junto con hipertensión arterial pueden ser factores decisivos en la mortalidad cardiovascular en los receptores de injertos renales de donantes añosos⁵.

Finalmente, otro factor demográfico decisivo en el aumento de mortalidad cardiovascular postrasplante ha sido el aumento en el porcentaje de segundos trasplantes renales. Actualmente entre un 15-20% de los trasplantes renales realizados en España son segundos o terceros trasplantes, cuando este porcentaje era del 5-10% hace apenas 10 años⁴. El incremento en el porcentaje de re-trasplantes, condiciona una mayor incidencia de necrosis tubular aguda en el postrasplante inmediato y de rechazo agudo, factores que condicionaran una peor recuperación de la función renal, lo que comporta mayor incidencia de hipertensión arterial y de factores de riesgo cardiovascular. Además, los pacientes sometidos a un segundo o tercer trasplante renal tienen con frecuencia patología vascular pre-existente por sus períodos de estancia en diálisis, lo que comportara un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, especialmente por calcificaciones vasculares y coronarias.

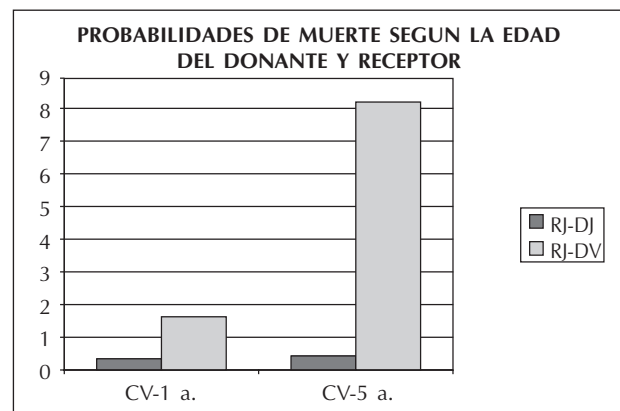


Fig. 2.—Influencia de la edad del donante en la mortalidad cardiovascular del receptor. RJ: receptor joven; DJ: donante joven; DV: Donante añoso.

MORTALIDAD EN EL POSTRASPLANTE INMEDIATO

La mortalidad en el postrasplante inmediato ha disminuido de manera notoria en los últimos años, siendo hoy prácticamente excepcional en la mayoría de unidades de trasplante de nuestro país. Hace unos años, un 10% de los trasplantados renales fallecían durante el primer año postrasplante, la mayoría de ellos por infecciones oportunistas y/o hemorragia digestiva en el contexto del tratamiento con esteroides. Desde la introducción de la inmunosupresión selectiva, con menor incidencia de rechazos agudos, y la utilización de antibióticos y antivíricos, la incidencia de infecciones oportunistas ha disminuido de manera muy significativa, siendo hoy infrecuente la mortalidad en el postrasplante inmediato. La infección por *Pneumocystis carinii*, tan frecuente y grave antaño, ha pasado a ser un recuerdo histórico en la mayoría de unidades de trasplante, al igual que la infección grave por citomegalovirus. Igualmente, la utilización de fármacos protectores gástricos junto con un descenso en las dosis de esteroides han influido en el descenso de la incidencia de hemorragia digestiva alta. La disminución marcada en la mortalidad en el postrasplante inmediato prolonga de manera proporcional la supervivencia del paciente, con lo cual aumentan las probabilidades de desarrollar cualquier complicación cardiovascular en el postrasplante a largo plazo. Actualmente, la primera causa de muerte del trasplantado renal es la enfermedad cardiovascular, al igual que en la población general, cuando hace sólo 10 años eran las enfermedades infecciosas y la hemorragia digestiva.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El paciente renal (diálisis y trasplantado renal) presenta una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. En el paciente renal se acumulan la mayoría de factores de riesgo cardiovascular, por lo cual no es de extrañar la elevada incidencia de mortalidad cardiovascular. Hipertensión arterial, dislipemia, hipertrofia ventricular izquierda, obesidad y diabetes están frecuentemente presentes en el trasplantado renal, y participan de manera activa en la mortalidad cardiovascular^{6,7}. En general, dichos factores ya estaban presentes en el paciente en la etapa pre-diálisis, y en muchos casos tuvieron un papel activo en el desarrollo de la insuficiencia renal crónica terminal. En el postrasplante renal se dan una serie de circunstancias que pueden favorecer el desarrollo de estos factores de riesgo cardiovascular,

en especial el tratamiento inmunosupresor. El tratamiento inmunosupresor puede participar de manera directa o indirecta en el desarrollo de los factores de riesgo cardiovascular y en la mortalidad cardiovascular. La mayoría de fármacos inmunosupresores tienen alguna incidencia sobre los factores de riesgo cardiovascular, de especial mención la obesidad y diabetes inducida por esteroides, la hipertensión arterial y nefrotoxicidad inducida por los inhibidores de la calcineurina, y la dislipemia inducida por rapamicina (tabla I). Únicamente, el mofetil micofenolato se muestra neutro respecto al perfil cardiovascular, no desarrollando ningún efecto negativo en este sentido⁸.

La hipertensión arterial representa el principal factor de riesgo cardiovascular en el trasplantado renal, con una prevalencia superior al 70% en los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrólimus). La etiología de la hipertensión arterial es variada y multifactorial en el trasplantado renal, pero los factores con mayor impacto son el tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina y esteroides; la presencia de hipertensión arterial en el pretrasplante (muy frecuente en la época de diálisis y prediálisis); la presencia de disfunción del injerto renal, con cifras elevadas de creatinina plasmática; la estenosis de la arteria renal, cada vez menos frecuente en los trasplantados renales; y la presencia de riñones nativos presores. La hipertensión arterial es frecuente, aunque en general de intensidad moderada, pero de difícil control requiriendo la combinación de varios fármacos antihipertensivos.

La dislipemia es también frecuente (40-60%) en el postrasplante renal, siendo el paradigma clásico el tipo IIa con cifras elevadas de colesterol total y cLDL, niveles de triglicéridos normales o ligeramente elevados y cifras de HDL normales. En general la apolipoproteína B está aumentada y la ApoA₁ está nor-

Tabla I. Efectos del tratamiento inmunosupresor sobre los factores de riesgo cardiovascular. IHC: Intolerancia Hidratos de Carbono; TGFβ: Síntesis del Factor de Crecimiento Transformante-β; NFx: Nefrotoxicidad

	HTA	Dislipemia	IHC	TGFβ	NFx
Ciclosporina A	+++	++	+	+++	+++
Tacrolimus	+	±	++	+	+++
Rapamicina	-	+++	±	-	-
MMF	-	-	-	-	-
Corticoides	++	++	+++	-	-

mal. Esto contrasta con la dislipemia del paciente en diálisis en la que predomina la hipertrigliceridemia, con descenso de la HDL y cifras normales de colesterol y cLDL. La etiología de la dislipemia en el postrasplante es multifactorial, siendo el tratamiento inmunosupresor uno de los principales factores relacionados. Ciclosporina y esteroides inducen frecuentemente hipercolesterolemia, al igual que la rapamicina. El tacrólimus induce menos dislipemia que la ciclosporina, y el mofetil-micofenolato tiene un efecto neutro sobre el metabolismo lipídico. Otras causas que contribuyen a la dislipemia son la existencia de dislipemia previa al TR, dislipemias genéticas, presencia de proteinuria (frecuente en el contexto de la nefropatía crónica del injerto renal), la diabetes mellitus, la obesidad, la dieta inadecuada o el tratamiento concomitante con otros fármacos (diuréticos).

La presencia de diabetes mellitus en el postrasplante renal es variable (5-25%) y dependerá de la prevalencia de diabetes como causa de insuficiencia renal crónica, el tiempo postrasplante y el tratamiento inmunosupresor utilizado. La etiología es multifactorial y con frecuencia suelen existir antecedentes de diabetes mellitus tipo II y obesidad. El tratamiento con esteroides y tacrólimus puede también participar en desarrollo de diabetes, mientras que los restantes fármacos inmunosupresores tienen un efecto neutro sobre la diabetes postrasplante.

La obesidad es muy frecuente en el postrasplante renal, en general en el contexto del tratamiento esteroideo y en parte relacionado con la mejoría del estado general del enfermo y la mayor libertad dietética postrasplante. No son infrecuentes aumentos importantes en la masa corporal postrasplante que podrían jugar un papel importante en la mortalidad cardiovascular.

Respecto a la prevalencia de tabaquismo en el trasplantado renal hay pocos datos fiables en la literatura, pero la mayoría de estudios cifran el porcentaje de fumadores entre un 15-25% de trasplantados renales⁹. Es evidente que el tabaco en presencia de los restantes factores de riesgo cardiovascular ejerce un efecto más negativo sobre la célula endotelial, favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria.

PREVENCIÓN DE LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

La prevención de la mortalidad cardiovascular debe de iniciarse mucho antes del trasplante renal, porque con frecuencia el paciente sometido a un trasplante

renal presenta lesiones vasculares irreversibles, especialmente coronarias, como son las calcificaciones vasculares o grados severos de hipertrofia ventricular izquierda, heredados de la época previa de diálisis o pre-diálisis. La prevención de la mortalidad cardiovascular se debe de iniciar en la época de pre-diálisis, controlando todos los factores relacionados con la mortalidad cardiovascular, hipertensión arterial, anemia, metabolismo calcio-fósforo, dislipemia, diabetes, tabaquismo y evitar la obesidad. Este es el único modo de realizar una verdadera profilaxis primaria de la mortalidad cardiovascular en el enfermo renal.

Después del trasplante renal también podemos incidir en algunos de estos factores para intentar disminuir el riesgo cardiovascular y prolongar la supervivencia del injerto y del paciente¹⁰. El tratamiento inmunosupresor es de los factores más importante en la incidencia de mortalidad cardiovascular y que hoy es posible modificar para disminuir la incidencia de nefrotoxicidad, de hipertensión arterial y de dislipemia. El control de la masa corporal y de la glucemia resultan esenciales en este cometido, al igual que conseguir la deshabituación tabáquica de los pacientes. También los factores de riesgo cardiovascular deben de ser tratados de manera agresiva, especialmente la hipertensión arterial, dislipemia y diabetes, para evitar la progresión de la enfermedad cardiovascular y coronaria. El tratamiento de la anemia, frecuente en presencia de nefropatía crónica del injerto renal, debe de realizarse de manera agresiva porque la anemia participa en el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda y en la mortalidad cardiovascular del enfermo renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cecka JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 1-21, 1999.
2. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2; 342 (9): 605-12, 2000.
3. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG: Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11 (Supl. 15): S1-86, 2000.
4. Informe anual del Registre de Malalts Renals de Catalunya, 2000. Generalitat de Catalunya, Conselleria de Sanitat.
5. Carter JT, Lee CM, Weinstein RJ, Lu AD, Dafoe DC, Alfrey EJ: Evaluation of the older cadaveric kidney donor: the impact of donor hypertension and creatinine clearance on graft performance and survival. *Transplantation* 15; 70 (5): 765-71, 2000.
6. Kasiske BL: Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 20 (2): 176-87, 2000.

7. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Midtvedt K, Aakhus S, Stenstrom J, Morkrid L, Egeland T, Tordarson H, Fauchald P: Metabolic cardiovascular syndrome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16 (5): 1047-42, 2001.
8. Hunt SA: New immunosuppressive agents in clinical use: mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Cardiol Rev* 8 (3): 180-4, 2000.
9. Kasiske BL, Klinger D: Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11 (4): 753-9, 2000.
10. Marcucci R, Zanazzi M, Bertoni E, Brunelli T, Fedi S, Evangelisti L, Pepe G, Rogolino A, Prisco D, Abbate R, Gensini FG, Salvadori M: Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients: new insights. *Transpl Int* 13 (Supl. 1): S419-24, 2000.